

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

10/500230

Applicant: JAE MOOK CHOI ET AL.

DT04 Rec'd PCT/PTO 25 JUN 2004

For: MICROEMULSION PRECONCENTRATE

CLAIM FOR PRIORITY

Mail Stop PCT  
Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

Dear Sir:

Applicants hereby claim the benefits of the filing date of December 27, 2001 to Korean Application No. 2001-0085994 under provisions of 35 U.S.C. 119 and the International Convention for the protection of Industrial Property.

If any fees are due with regard to this claim for priority, please charge them to Deposit Account No. 06-1130.

Respectfully submitted,

CANTOR COLBURN LLP

By

  
Soonja Bae

Reg. No. (See Attached)  
Cantor Colburn LLP  
55 Griffin Road South  
Bloomfield, CT 06002  
Telephone: (860) 286-2929  
Fax: (860) 286-0115  
PTO Customer No. 23413

Date: June 25, 2004

10/500230

PCT/KR 02/02443

RO/KR 26.12.2002

REC'D 21 JAN 2003

WIPO PCT

대한민국 특허청

KOREAN INTELLECTUAL  
PROPERTY OFFICE

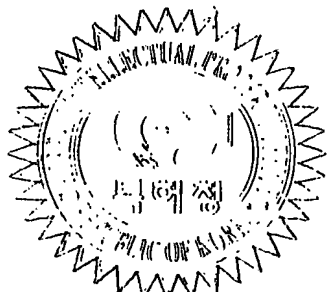
별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto  
is a true copy from the records of the Korean Intellectual  
Property Office.

출원번호 : 10-2001-0085994  
Application Number PATENT-2001-0085994

출원년월일 : 2001년 12월 27일  
Date of Application DEC 27, 2001

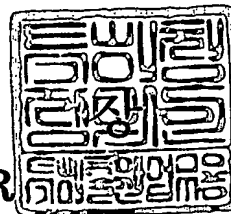
출원인 : 씨제이 주식회사  
Applicant(s) CJ Corp.



2002 년 10 월 31 일

특 허 청

COMMISSIONER



PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

출력 일자: 2002/11/2

【서지사항】

출원인정보변경 (경정)신고서

특허청장

20021025

【서류명】

【수신처】

【제출일자】

【출원인】

【명칭】

씨제이 주식회사

【출원인코드】

119980034669

【변경(경정)사항】

【변경(경정)항목】

한글 성명(명칭)

【변경(경정)전】

제일제당주식회사

【변경(경정)후】

씨제이 주식회사

【변경(경정)사항】

【변경(경정)항목】

영문 성명(명칭)

【변경(경정)전】

CHEIL JEDANG CORPORATION

【변경(경정)후】

CJ Corp.

【변경(경정)사항】

【변경(경정)항목】

인감

【변경(경정)전】

【변경(경정)후】

【취지】

특허법시행규칙 제9조·실용신안법시행규칙 제12조·  
의장법시행규칙 제28조 및 상표법시행규칙 제23조의  
규정에 의하여 위와 같이 신고합니다.

## 【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0001
【제출일자】	2001. 12. 27
【국제특허분류】	A61K
【발명의 명칭】	마이크로에멀전 예비 농축액 조성물
【발명의 영문명칭】	Composition of microemulsion preconcentrate
【출원인】	
【명칭】	제일제당주식회사
【출원인코드】	1-1998-003466-9
【대리인】	
【성명】	이영필
【대리인코드】	9-1998-000334-6
【포괄위임등록번호】	2000-021089-8
【대리인】	
【성명】	이해영
【대리인코드】	9-1999-000227-4
【포괄위임등록번호】	2000-021095-7
【발명자】	
【성명의 국문표기】	최재묵
【성명의 영문표기】	CHOI, Jae Mook
【주민등록번호】	700326-1002413
【우편번호】	464-890
【주소】	경기도 광주시 오포읍 능평리 251-1 동아빌라 302호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	전은경
【성명의 영문표기】	JEON, Eun Kyung
【주민등록번호】	760421-2522615

【우편번호】	449-060
【주소】	경기도 용인시 삼가동 진우아파트 104동 2202호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	고재경
【성명의 영문표기】	KO, Jae Kyoung
【주민등록번호】	760706-2537017
【우편번호】	404-230
【주소】	인천광역시 서구 가정동 하나아파트 101동 1701호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	박영환
【성명의 영문표기】	PARK, Young Hwan
【주민등록번호】	731112-1330919
【우편번호】	210-111
【주소】	강원도 강릉시 포남1동 삼우골든아파트 102동 104호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	백명기
【성명의 영문표기】	BAEK, Myoung Ki
【주민등록번호】	700902-1406029
【우편번호】	138-200
【주소】	서울특별시 송파구 문정동 대우2차아파트 202동 1001호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	양수근
【성명의 영문표기】	YANG, Su Geun
【주민등록번호】	691211-1621718
【우편번호】	449-080
【주소】	경기도 용인시 유방동 인정프린스 2003동 1006호
【국적】	KR

**【발명자】****【성명의 국문표기】**

정은주

**【성명의 영문표기】**

JEONG, Eun Ju

**【주민등록번호】**

600204-2030310

**【우편번호】**

365-830

**【주소】**충청북도 진천군 만승면 광혜원리 414 목화아파트 101동  
1102호**【국적】**

KR

**【심사청구】**

청구

**【취지】**특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 대  
리인 이영  
필 (인) 대리인  
이해영 (인)**【수수료】****【기본출원료】**

20 면 29,000 원

**【가산출원료】**

0 면 0 원

**【우선권주장료】**

0 건 0 원

**【심사청구료】**

5 항 269,000 원

**【합계】**

298,000 원

**【첨부서류】**

1. 요약서·명세서(도면)\_1통

**【요약서】****【요약】**

본 발명은 마이크로에멀전 예비 농축액에 관한 것으로, 더욱 구체적으로는 활성성분, 오일, 계면활성제 및 친수성 용제로서 프로필렌글리콜 디아세테이트, 프로필렌글리콜 모노아세테이트 또는 이들의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 마이크로에멀전 예비 농축액 조성물에 관한 것이다.

본 발명에 따르면 상기 실험예에서 확인할 수 있듯이 내상의 크기가 30 nm 이하인 우수한 마이크로에멀전을 형성함과 동시에 젤라틴 연질캡셀과 반응성이 적은 마이크로에멀전 예비 농축액 조성물을 제공할 수 있다.

또한, 본 발명에 의한 마이크로에멀전은 난용성 약물뿐 아니라 친수성 약물 또는 단백질 약물까지도 적용이 가능하고, 연질캡셀로 제형화 시 젤라틴 피막과의 반응성이 없어 제제의 안정성을 확보할 수 있는 장점이 있다.

**【대표도】**

도 1

**【명세서】****【발명의 명칭】**

마이크로에멀전 예비 농축액 조성물{Composition of microemulsion preconcentrate}

**【도면의 간단한 설명】**

도 1은 실시예 1-a에 따라 제조한 사이클로스포린 마이크로에멀전 예비 농축액을 물에 희석하여 생성된 마이크로에멀전의 입도분포를 분석한 결과를 나타낸 것이다.

도 2는 공연질캡셀에 본 발명의 실시예 1-a에 따른 조성물(B)과 선풍허에 따른 조성물(A)을 충전하여 공기중에 30일동안 방치 한 후 찍은 사진이다.

**【발명의 상세한 설명】****【발명의 목적】****【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】**

<3> 본 발명은 마이크로에멀전 예비 농축액에 관한 것으로, 더욱 구체적으로는 활성성분, 오일, 계면활성제 및 친수성 용제로서 프로필렌글리콜 디아세테이트, 프로필렌글리콜 모노아세테이트 또는 이들의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 마이크로에멀전 예비 농축액 조성물에 관한 것이다.

<4> 마이크로에멀전은 약학적으로 난용성인 약물에 대한 효과적인 가용화 제제로서 새로이 각광을 받아온 제형이다. 그러나, O/W 형의 마이크로에멀전은 외상을 물로 하고 있고 유통기간동안 안정성을 확보할 수 없어 상품화가 불가능하다. 실제 상품화 가능한 형태는 친수성상, 친유성상, 계면활성제로 구성된 마이크로에멀전 예비 농축액으로, 여기에 약



물을 녹이고 이를 캡슐화한 마이크로에멀전 농축액 제형이다. 캡슐화된 농축액은 투여 후 체내에서 위장액에 의해 분해, 용출 되면서 마이크로에멀전을 형성한다.

◁ 이러한 마이크로에멀전 예비 농축액 제형으로는 난용성 약물인 사이클로스포린을 가용화한 산디문 네오칼(노바티스사, 대한민국 특허등록-0131064)이 있으며 최근에는 카르두스 마리아누스 추출물 또는 실리빈(대한민국 특허공개 2001-0008804), 비페닐디메틸디카르복실레이트 (대한민국 특허공개 1998-083257)를 활성성분으로 함유하는 경구용 마이크로에멀전 조성물에 대한 특허가 공개되어 있다. 이러한 특허는 앞서 기재한 바와 같이 친유성상, 친수성상, 공계면활성제, 계면활성제로 구성되어 있으며 선택한 친수성상과 조성물의 구성비에 따라 특허의 신규성과 진보성을 달리하고 있다.

◁ 이러한 종래의 공개된 마이크로에멀전 예비 농축액 조성물은 난용성 약물의 가용화에 특징을 두고 있으며 친수성 약물 혹은 단백질 약물에 대한 고찰이 없어 그 적용범위가 좁다고 할 수 있다. 친수성 약물 혹은 단백질 약물의 경우 W/O형 마이크로에멀전 혹은 마이크로에멀전 농축액에 용해하여 제조하여야 하나 W/O의 경우 실제적인 제형화가 불가능하다.

◁ 또한 이러한 마이크로에멀전 예비 농축액 조성물은 친수성상의 선택에 따라 제형화에 큰 제약을 가지게 된다.

◁ 친수성상으로서 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 또는 에탄올을 사용할 경우 경시적으로 휘발하거나 연질캡셀 제형화 시 젤라틴 피막과 반응하거나 피막에 흡수되어 최초의 구성비에서 벗어나게 되고, 그 결과 약물이 침전으로 분리되거나 마이크로에멀전을 이루는 조성비에서 벗어나게 된다. 에탄올의 경우 경시적으로 모두 휘발하여 0 %로까지 떨어질 수 있다.

- <9> 또한 연질캡셀 제조 시 친수성상이 젤라틴 피막과의 반응에 의해 연질캡셀의 외형이 변화하여 이음새가 벌어져 내용물이 흘러나와 수율이 떨어지기도 한다.
- <10> 연질캡셀의 건조, 숙성과정 중에는 젤라틴 피막에 존재하는 수분과 비가역적 용매치환 및 이동현상이 발생하여 최초 조성처방에서 친수성상의 조성비가 크게 바뀌게 된다. 이러한 현상으로 인하여 약물이 침전으로 분리되거나 마이크로에멀전이 생성되지 않는 현상이 나타나게 된다.
- <11> 상기와 같은 현상들은 유통기간동안 지속적으로 나타나 마이크로에멀전 제제의 산업화에 큰 어려움으로 작용하고 있다.
- <12> 이에, 본 발명자들은 상기 종래기술들의 문제점들을 극복하기 위하여 예의 연구노력한 결과, 종래의 마이크로에멀전 예비 농축액 조성물 중 친수성상으로서 프로필렌글리콜 모노아세테이트, 프로필렌글리콜 디아세테이트 또는 이들의 염을 사용하여 마이크로에멀전 예비 농축액을 제조하는 경우, 친수성 약물 또는 단백질 약물에 대해서도 적용할 수 있는 마이크로에멀전 예비 농축액 조성물을 제조할 수 있을 뿐 아니라 연질캡셀로 제조시 젤라틴 피막과의 반응성이 낮아 안정한 연질캡셀 제제를 제조할 수 있음을 확인하고, 본 발명을 완성하게 되었다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

- <13> 따라서, 본 발명은 난용성 약물뿐 아니라 친수성 약물 또는 단백질 약물까지도 적용이 가능하고, 연질캡셀로 제형화 시 젤라틴 피막과의 반응성이 없어 제제의 안정성을 확보할 수 있는 새로운 마이크로에멀전 예비 농축액을 제공하는 것을 목적으로 한다.

<14> 또한 본 발명은 상기의 새로운 마이크로에멀전 예비 농축액 조성물을 함유하며, 투여제 형이 연질캡셀제, 접합부를 젤라틴 벤딩으로 봉합한 경질 캡셀제 또는 경구용 액제 형태의 약제학적 제제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

【발명의 구성 및 작용】

<15> 상기의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 활성성분, 오일, 계면활성제 및 친수성 용제로서 프로필렌글리콜 디아세테이트, 프로필렌글리콜 모노아세테이트 또는 이들의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 마이크로에멀전 예비 농축액 조성물을 제공한다.

<16> 상기 마이크로에멀전 예비 농축액 조성물에 있어서, 상기 오일은 0.5 내지 60중량부, 친수성 용제는 0.5 내지 60중량부, 계면활성제는 0.5 내지 80중량부를 포함하고, 상기 오일, 친수성 용제, 계면활성제의 총량이 활성물질의 중량의 0.5 내지 10배인 것을 특징으로 하는 마이크로에멀전 예비 농축액 조성물이 바람직하다.

<17> 더욱 바람직하게는 상기 마이크로에멀전 예비 농축액 조성물은 상기 오일을 5 내지 30중량부, 친수성 용제를 5 내지 30중량부, 계면활성제를 5 내지 60중량부를 포함하고, 상기 오일, 친수성 용제, 계면활성제의 총량이 활성물질 중량의 0.5 내지 10배인 것을 특징으로 한다.

<18> 상기 마이크로에멀전 예비 농축액 조성물은 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 더 포함할 수 있다. 상기 약제학적으로 허용가능한 첨가제는 항산화제, 점증제, 보존제, 방향제로 구성된 그룹에서 선택된 적어도 어느 하나인 것을 특징으로 한다.

- <19> 본 발명의 또 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 상기의 마이크로에멀전 예비 농축액 조성물을 함유하며, 투여제형이 연질캡셀제, 접합부를 젤라틴 벤딩으로 봉합한 경질 캡셀제 또는 경구용 액제 형태의 약제학적 제제를 제공한다.
- <20> 이하, 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다.
- <21> 본 발명에 따른 마이크로에멀전 예비 농축액 조성물은 1)친수성 용제, 2) 오일, 3) 계면활성제로 구성되며 여기에 약리학적 활성물질을 혼합, 용해하여 제조한다. 상기 친수성 용제는 프로필렌글리콜 디아세테이트, 프로필렌글리콜 모노아세테이트, 또는 이들의 염이다.
- <22> 프로필렌글리콜 디아세테이트는 분자량 160.2의 양친매성 가용화제로서 사이클로스포린 등 난용성 약물 및 친수성 약물 모두에 가용화제로 적용이 가능한 용제이며, 끓는점이 186도로서 기존 발명에서 선택된 프로필렌 글리콜, 에탄올보다 상온에서 휘발성이 적고 젤라틴 피막과 반응성이 적기 때문에 우수한 친수성상으로서 사용할 수 있다. 또한 이들 용제들을 선택적으로 혼합하여 사용할 수 있으며 혼합물의 구성비에는 제약을 받지 않는다.
- <23> 상기 마이크로에멀전 예비 농축액 조성물은 친수성상: 친유성상: 계면활성제가 0.5 ~ 60.0중량부 : 0.5 ~ 60중량부 : 0.5 ~ 80 중량부의 구성비를 가지고 이루어지는 것이 바람직하며 더욱 바람직하게는 5.0 ~ 30.0중량부 : 5.0~30.0중량부 : 5.0 ~ 60.0중량부의 조성비를 갖는다.
- <24> 본 발명에 따른 조성물에 활성성분을 용해시킬 경우 유효량의 약물을 녹이기 위하여 필요한 만큼 충분한 양의 상기 조성물을 사용할 수 있으며, 통상 약물 중량의 0.5 배 내지

10배 정도를 사용하는 것이 바람직하며 더욱 바람직하게는 5배 내지 10배를 사용하여 활성성분을 포함하는 상기 조성물을 제조한다.

<25> 상기 마이크로에멀전 예비 농축액 조성물에는 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 더 포함할 수 있으며, 이러한 약제학적으로 허용가능한 첨가제로는 항산화제, 점증제, 보존제, 용출조절제, 방향제, 색소 등이 있다. 예를 들어, 항산화제에는 토코페롤류와 그 염류들이 있으며 점증제에는 하이드록시 프로필셀룰로스, 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스, 메틸셀룰로스 및 유드라짓 같은 고분자 물질 등이 있으며 방향제에는 애플 후레바, 파인애플 후레바 같은 후레바류, 보존제에는 벤조산류 등이 있다.

<26> 상기 마이크로에멀전 예비 농축액 조성물에 적용가능한 약리학적 활성물질에는 피록시캄, 케톨락, 케토프로펜, 아세트아미노펜, 아세클로페낙, 나프록센, 가바펜틴 등 소염진통약물, 아밀로디핀, 펠로디핀, 에날라프릴, 이소소르비드 디니트레이트, 테라조신, 카르베디롤, 니페디핀, 캅토프릴 등 고혈압치료제, 이트라코나졸, 플루코나졸, 케토코나졸 등의 항진균제, 플루오로우라실, 파클리탁셀, 아드리아마이신 등의 항암제, 에스트라디올, 프로게스틴, 테스토스테론 등의 스테로이드성 약물, 알프로스타딜 등의 발기부전 치료약물, 도네페질, 리바스티그민, 피소스티그민, 아드레놀롤 등의 알츠하이머 치료제, 알렌드로네이트 등의 골다공증치료제, 사이클로스포린, 타크롤리무스 등의 면역조절제, 온단세트론, 스코폴라민, 메클리진등의 진토제, 플루세틴, 벤라픽신과 같은 신경안정제 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염이 있으나 이에 한정되지는 않는다.

<27> 또한 상기 마이크로에멀전 예비 농축액은 앞서 언급한 합성의약이나 펩타이드, 호르몬 약물이외에도 휴먼인슐린, 인간성장호르몬, 적혈구생성인자, 휴먼 상피세포생성인자 등 재조합 프로틴 약물에도 적용할 수 있다.

<28> 상기 마이크로에멀전 예비 농축액의 제조에 사용되는 계면활성제에는 폴리옥시에틸렌 글리콜화 천연 또는 수소화 식물성 오일, 폴리옥시에틸렌-소르비탄-지방산 에스테르류, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르류, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체류, 디옥틸숙시네이트, 디옥틸 소듐 설포숙시네이트, 디-[ $\alpha$ -에틸헥실]-숙시네이트 또는 소듐라우릴 설페이트, 인지질, 인지질 유도체, 폴리에틸렌 글리콜 모노- 및 디-지방산 에스테르류, 담즙산류, 담즙산염, 천연 식물성 오일 트리글리세라이드와 폴리알킬렌 폴리올의 에스테르기 전달반응 생성물, 카프릴산 또는 카프르산과 글리세롤의 에스테르화 반응생성물, 소르비탄 지방산 에스테르, 펜타에리트리트 지방산 에스테르, 펜타에리트리톨 지방산 에스테르, 폴리알킬렌 글리콜 에테르, 폴리에틸렌 글리콜 660 12-하이드록시스테아레이트, 토크페릴 폴리에틸렌글리콜 1000 석시네이트, 콜레스테롤 및 콜레스테롤 유도체로 구성된 그룹 중에서 선택된 적어도 어느 하나인 것이 바람직하지만 반드시 이에 한정되는 것은 아니다.

<29> 상기 폴리옥시에틸렌 글리콜화 천연 또는 수소화 식물성 오일은 천연 또는 수소화 식물성 오일의 반응 생성물 및 에틸렌 글리콜로서 대표적으로 Cremophor RH 40, Cremophor EL등의 상품명으로 시판된다.

<30> 상기 폴리옥시에틸렌-소르비탄-지방산 에스테르는 상품명 Tween으로 시판되며 본 발명의 조성물에 사용하기 위한 바람직한 계면활성제는 Tween 20과 Tween 80 이다.

<31> 상기 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르는 상품명 Myrj, Brij로 시판된다.

<32> 상기 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체류는 상품명 Poloxamer 혹은 Pluronic으로 공지되어 시판된다.

- <33> 상기 폴리에틸렌 글리콜 모노- 및 디-지방산 에스테르류에는 폴리에틸렌·글리콜 디카프릴레이트, 폴리에틸렌글리콜 디라우레이트, 폴리에틸렌글리콜 히드록시스테아레이트, 폴리에틸렌글리콜 이소스테아레이트, 폴리에틸렌글리콜 라우레이트, 폴리에틸렌글리콜 리시놀레이트, 폴리에틸렌 글리콜 스테아레이트가 있다.
- <34> 상기 담즙산류 및 그 염류에는 소듐 타уро콜레이트가 대표적이다.
- <35> 상기 천연 식물성 오일 트리글리세라이드와 폴리알킬렌 폴리올의 에스테르기 전달반응 생성물은 상표명 Labrafil으로 시판되며 본 발명의 조성물의 성분으로 특히 바람직한 것은 Labrafil M 1944 CS, Labrasol이 있다.
- <36> 상기 카프릴산 또는 카프르산과 글리세롤의 에스테르화 반응생성물은 상표명 임비토르가 시판되고 있다.
- <37> 상기 소르비탄 지방산 에스테르에는 소르비탄-모노 라우릴, -모노팔미틸, -모노스테아릴, -트리스테아릴, -모노올레일 및 -트리올레일 에스테르가 있으며 상표명 Span으로 공지되어 시판되고 있다.
- <38> 이들 계면활성제는 각각 단독으로 사용하거나 바람직하게는 2종이상의 계면활성제를 혼합하여 사용할 수 있다.
- <39> 상기 마이크로에멀전 예비 농축액이 제조에 사용되는 오일에는 식물성 오일류, 동물성 오일류, 식물성 오일 중 지방산 성분의 부가반응 생성물, 고급 불포화지방산류, 고급 불포화지방산의 부가반응 생성물, 토크페롤 및 토크페롤 유도체로 구성된 그룹 중에서 선택된 적어도 어느 하나인 것이 바람직하나 반드시 이에 한정되는 것은 아니다.

- <40> 상기 식물성 오일류에는 옥수수 오일, 유리 지치오일, 참깨 오일, 앵초 오일, 땅콩 오일, 올리브 오일 또는 양귀비 오일이 있고, 상기 동물성 오일류에는 스쿠알렌류, 또는 에코사펜타노익산과 도코사헥사노익산으로 구성된 오메가-3 지방산 오일류가 있다.
- <41> 상기 식물성 오일 중 지방산 성분의 부가반응생성물에는 지방산의 트리글리세라이드, 지방산의 모노- 및 디-글리세라이드, 지방산의 모노 및 디 아세틸레이티드 모노글리세라이드가 있으며, 고급 불포화 지방산류에는 리놀레산 또는 올레인산이 있다.
- <42> 상기 고급 불포화지방산의 부가반응 생성물에는 에틸 리놀레이트, 에칠 올레이트 또는 에칠 미리스트레이트가 있으며, 상기 토크페롤 및 그 유도체로는 토크페롤 아세테이트류 또는 디엘-알파-토크페롤이 있다.
- <43> 본 발명의 조성물에서 오일성분으로는 상기 예시된 오일들 중 어느 하나의 오일을 단독으로 사용하거나, 둘 이상의 오일성분을 혼합하여 사용할 수 있다.
- <44> 본 발명의 또 다른 목적을 달성하기 위해 본 발명은 상기 마이크로에멀전 예비 농축액 조성물을 함유하며, 투여제형이 연질캡셀제, 접합부를 젤라틴 벤딩으로 봉합한 경질 캡셀제 또는 경구용 액제 형태의 약제학적 제제를 제공한다. 상기 마이크로에멀전 예비 농축액 조성물을 포함하는 연질캡셀제, 경질캡셀제 또는 경구용 액제 형태의 약제학적 제제는 통상적인 방법에 의해 제조할 수 있으며, 예를 들면 활성약물을 온화하게 가온하면서 친수성 용제에 용해시키고, 여기에 오일 및 계면활성제를 첨가하여 균일하게 혼합시킨 후 필요에 따라 약제학적으로 허용되는 첨가제를 첨가하여 연질캡셀제를 연질캡셀제 제조기를 이용하여 통상의 방식으로 제조할 수 있다.



<45> 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하기로 한다. 이들 실시예는 단지 본 발명을 예시하기 위한 것이므로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지는 않는다.

<46> (실시예)

<47> 실시예 1

<48> 사이클로스포린 마이크로에멀전 농축액 및 연질캡셀의 제조

<49> 활성성분으로서 사이클로스포린 100g을 친수성 용제인 프로필렌글리콜 모노아세테이트 100g 및 프로필렌글리콜 디아세테이트 150g의 혼합물에 가하여 가온 하에 교반하면서 용해시키고, 생성된 용액에 오일로서 페세올 50g, 카플 MCM 60g, 라브라팍 CC 130g, 그리고 계면활성제로서 크레모포아 RH 40, 라브라솔 200g을 가해 균일한 용액이 될 때까지 교반하여 마이크로에멀전 예비 농축액 조성물을 제조하였다. 수득한 조성물을 연질캡셀 제조기에 부어 통상의 방법에 따라 일련의 과정을 거쳐 성형하여 매 캡셀당 100 mg의 사이클로스포린을 함유하는 연질캡셀을 제조하였다

<50> 하기의 표 1과 같은 구성으로 상기의 실시예 1과 같이 실시예 1-a 내지 실시예 1-c의 연질캡셀을 제조하였다.

<51>

단위: g

<52>

【표 1】

	구성성분	실시예1	실시예1-a	실시예1-b	실시예1-c
친수성 용제	프로필렌글리콜 디아세테이트	150	225	120	250
	프로필렌글리콜 모노아세테이트	100	-	-	
계면활성 제	크레모포아 RH 40	350	450	400	450
	트윈 20		120	-	50
	라브라솔	200	-	150	-
오일	페세올	50	125	-	-
	카플 MCM	60	-	120	-
	라브라팍 CC	130	150	150	-
	토코페롤 아세테이트				300
활성성분	사이클로스포린	100	100	100	100

<53>      실시예 2 내지 5<54>      각종 약물 마이크로에멀전 농축액 및 연질캡셀의 제조

<55>      하기의 표 2와 같은 용량의 각 구성성분을 이용하여 상기와 같은 방법으로 마이크로에멀전 농축액 및 그것을 이용하여 연질캡셀을 제조하였다. 각각의 활성물질을 치료학적으로 유효한 양만큼 함유하도록 연질캡셀을 제조하였다.

&lt;56&gt;      단위: g

&lt;57&gt;

【표 2】

	구성성분	실시에 2	실시에 3	실시에 4	실시에 5
천수성 용제	프로펠렌글리콜 디아세테이트	250	-	150	180
	프로펠렌글리콜 모노아세테이트	-	200	70	
계면활성 제	크레모포아 RH 40	400	350	330	
	폴록사머 124	100	-	120	350
	라브라필	-	150	-	150
오일	미바셋	50	120	-	
	에칠 리놀레이트	60	-	120	
	라브라팍 CC	140	160	150	250
활성물질	온단세트론	100	-		
	가바펜틴	-	100		
	알렌드로네이트	-	-	100	
	벤라팍신	-	-		100

<58>      실시에 6 내지 8<59>      각종 약물 마이크로에멀전 농축액 및 연질캡셀의 제조

<60>      하기의 표 3과 같은 용량의 각 구성성분을 이용하여 상기와 같은 방법으로 마이크로에멀전 농축액 및 그것을 이용하여 연질캡셀을 제조하였다. 각각의 활성물질을 치료학적으로 유효한 양만큼 함유하도록 연질캡셀을 제조하였다.

&lt;61&gt;      단위: g

&lt;62&gt;

【표 3】

		실시예 6	실시예 7	실시예 8
친수성 용제	프로필렌글리콜 디아세테이트	150	225	120
	프로필렌글리콜 모노아세테이트	100	-	
계면활성 제	폴록사머 124	400	450	450
	트윈 80	100	120	
	라브라솔	-	-	100
	란황 레시틴			150
오일	에칠 미리스테이트	50	50	
	카플 MCM	50	-	120
	라브라팍 CC	130	150	
	리피오돌			200
활성물질	이트라코나졸	100		
	프로스타글란딘		100	
	파크리탁셀			100

<63> 실시예 9 내지 11<64> 각종 약물 마이크로에멀전 농축액 및 연질캡셀의 제조

<65> 하기의 표 3과 같은 용량의 각 구성성분을 이용하여 상기와 같은 방법으로 마이크로에멀전 농축액 및 그것을 이용하여 연질캡셀을 제조하였다. 각각의 활성물질을 치료학적으로 유효한 양만큼 함유하도록 연질캡셀을 제조하였다.

&lt;66&gt; 단위: g

&lt;67&gt;

【표 4】

		실시에12	실시에13	실시에14
친수성상	프로필렌글리콜 디아세테이트	150	225	120
	프로필렌글리콜 모노아세테이트		-	50
계면활성 제	솔루블 HS 15	200	150	450
	라브라솔	-	-	50
	란황 레시틴			150
	카플 MCM	50	-	120
	라브라팍 CC		150	
	리놀레인산			50
	젯산	100		50
약 물	인슐린	100		
	인간상피세포성장호르몬		100	
	인터페론			100

<68> 실험예 1<69> 마이크로에멀전의 입도분포 분석

<70> 실시예 1-a에 따라 제조한 사이클로스포린 마이크로에멀전 농축액을 물에 희석하여 생성된 마이크로에멀전의 입도분포를 분석하였다. 이때 입도분석은 Nicomp 380을 사용하였다.

<71> 그 결과를 도 1에 나타내었다.

<72> 도 1로 보아 본 발명에 따른 마이크로에멀전 농축액은 내상의 평균입자경이 30nm이하인 o/w형 마이크로에멀전을 잘 형성함을 알 수 있었다.

<73> 실험예 2

<74> 본 발명에 따라 제조한 실시예 1-a의 마이크로에멀전 초유제와 대한민국 특허 등록 01-31064의 실시예 3에 따라 제조한 마이크로에멀전 예비 농축액을 상기 실시예

1과 같이 연질캡셀로 제조하였을 경우 연질캡셀의 외형 성상 변화에 대한 실험을 하였다. 통상의 공연질캡셀에 본 발명의 실시예 1-a에 따른 조성물과 선풍특허에 따른 조성물을 충전하여 공기중에 30일동안 방치 한 후 그 외형성상을 관찰하고 사진을 찍었다(도 2). 관찰 결과, 본 발명에 따른 조성물(B)는 초기 외형을 그대로 유지하고 있는 반면 선풍특허에 따른 조성물(A)는 연질캡셀과 반응하여 외형이 변한 것을 알 수 있었다.

#### 【발명의 효과】

- <75> 이상 설명한 바와 같이, 본 발명에 따르면 상기 실험예에서 확인할 수 있듯이 내상의 크기가 30 nm 이하인 우수한 마이크로에멀전을 형성함과 동시에 젤라틴 연질캡셀과 반응성이 적은 마이크로에멀전 예비 농축액 조성물을 제공할 수 있다.
- <76> 또한, 본 발명에 의한 마이크로에멀전은 난용성 약물뿐 아니라 친수성 약물 또는 단백질 약물까지도 적용이 가능하고, 연질캡셀로 제형화 시 젤라틴 피막과의 반응성이 없어 제제의 안정성을 확보할 수 있는 장점이 있다.

**【특허청구범위】****【청구항 1】**

활성성분, 오일, 계면활성제 및 친수성 용제로서 프로필렌글리콜 디아세테이트, 프로필렌글리콜 모노아세테이트 또는 이들의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 마이크로에멀전 예비 농축액 조성물.

**【청구항 2】**

제 1항에 있어서, 상기 오일은 0.5 내지 60중량부, 친수성 용제는 0.5 내지 60중량부, 계면활성제는 0.5 내지 80중량부를 포함하고, 상기 오일, 친수성 용제, 계면활성제의 총량이 활성물질의 중량의 0.5 내지 10배인 것을 특징으로 하는 마이크로에멀전 예비 농축액 조성물.

**【청구항 3】**

제 1항에 있어서, 상기 활성성분은 피록시캄, 케토롤락, 케토프로펜, 아세트아미노펜, 아세클로페낙, 나프록센, 가바펜틴, 아밀로디핀, 펠로디핀, 에날라프릴, 이소소르비드 디니트레이트, 테라조신, 카르베디롤, 니페디틴, 첵토프릴등 고혈압치료제, 이트라코나졸, 플루코나졸, 케토코나졸등의 항진균제, 플루오르우라실, 파클리탁셀, 아드리아마이신등의 항암제, 에스트라디올, 프로게스틴, 테스토스테론, 알프로스타딜 등의 발기부전 치료약물, 도네페질, 리바스티그민, 피소스티그민, 아드레놀롤, 알렌드로네이트, 사이클로스포린, 타크롤리무스, 온단세트론, 스코폴라민, 메클리진, 플루세틴, 벤라픽신 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염으로 구성된 그룹 중 적어도 어느 하나인 것을 특징으로 하는 마이크로에멀전 예비 농축액 조성물.

【청구항 4】

제 1 항에 있어서, 상기 활성성분은 사이클로스포린인 것을 특징으로 하는 마이크로에멀전 예비 농축액 조성물.

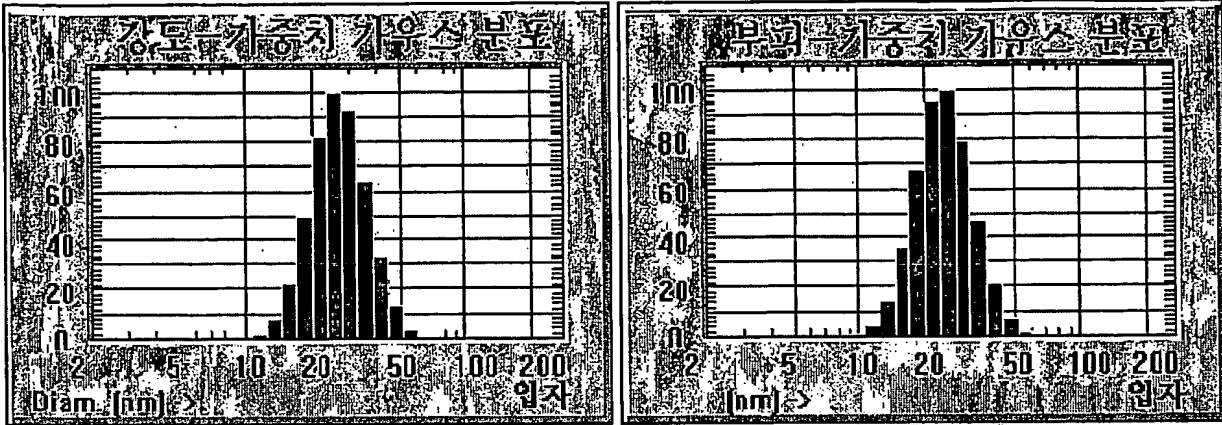
【청구항 5】

제 1항 내지 4항의 마이크로에멀전 예비 농축액 조성물을 함유하며, 투여제형이 연질캡셀제, 접합부를 젤라틴 벤딩으로 봉합한 경질 캡셀제 또는 경구용 액제 형태의 약제학적 제제.



【도면】

【도 1】



강도 가중치:  
평균 입자경 = 27.5nm

표준편차 = 8.2nm [29.7%]

측적 결과: 강도-가중치 부피-가중치

25 % 분포	<	19.8 nm	<	18.3 nm
50 % 분포	<	24.3 nm	<	22.4 nm
75 % 분포	<	29.6 nm	<	27.4 nm
90 % 분포	<	35.6 nm	<	33.0 nm
99 % 분포	<	47.9 nm	<	45.2 nm

부피 가중치:

평균 입자경 = 25.3nm

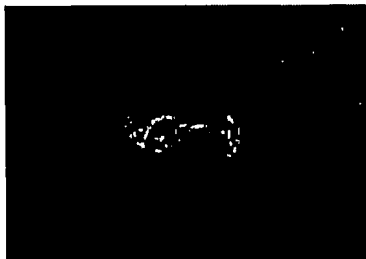
표준편차 = 7.5nm [29.7%]

분산계수 = 0.297

【도 2】

젤라틴 연질캡셀과의 반응성

조성물(A)



조성물(B)

